INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 263/24, 263/20, A61K 31/42, C07D 413/04, 413/10, 491/04 // (C07D 491/04, 307:00, 221:00)

A1 (43) Internationales

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/03846

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

28. Januar 1999 (28.01.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP98/04252

(22) Internationales Anmeldedatum:

8. Juli 1998 (08.07.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 30 847.3

18. Juli 1997 (18.07.97)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTEL, Stephan [DE/DE]; Margaretenhöle 7, D-51465 Bergisch Gladbach (DE). GUARNIERI, Walter [IT/DE]; Wiesenstrasse 3, D-53909 Zülpich (DE). RIEDL, Bernd [DE/DE]; Claudiusweg 7, D-42115 Wuppertal (DE). HÄBICH, Dieter [DE/DE]; Krummacherstrasse 82, D-42115 Wuppertal (DE). STOLLE, Andreas [DE/DE]; Pahlkestrasse 80, D-42115 Wuppertal (DE). RUPPELT, Martin [DE/DE]; Von-der-Goltz-Strasse 7, D-42329 Wuppertal (DE). RADDATZ, Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, D-51065 Köln (DE). ROSENTRETER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, D-42349 Wuppertal (DE). WILD, Hanno [DE/DE]; Ausblick 128, D-42113 Wuppertal (DE).

ENDERMANN, Rainer [DE/DE]; In den Birken 152 a, D-42113 Wuppertal (DE). KROLL, Hein-Peter [DE/DE]; Pahlkestrasse 96, D-42115 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

- (54) Title: TRICYCLICALLY SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES
- (54) Bezeichnung: TRICYCLISCH SUBSTITUIERTE OXAZOLIDINONE

(57) Abstract

The invention relates to tricyclically substituted oxazolidinones of general formula (I), wherein R¹ represents azido, hydroxy or a group of formula –OR², O–SO₂RO³, –(CO)_aNR⁴R⁵, D–R⁶ or –CO–R⁷ and A represents a radical of formula (a), (b), (c), (d), (e), or (f) wherein E represents an oxygen or a sulphur atom, or the CO–, CH₂–, SO– or SO₂ group, or a group of formula –NR¹⁴, C=NR¹⁵ or –C=N–NR¹⁶R¹⁷. The invention also relates to a method for producing the tricyclically substituted oxazolidinones, and to their use as medicaments, especially as antibacterial medicaments.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft tricyclisch substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) in welcher R¹ für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR², O-SO₂R³, -(CO)_aNR⁴R⁵, D-R⁶ oder -CO-R³ steht, A für einen Rest der Formel (a), (b), (c), (d), (e) oder (f) steht, worin E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder die CO-, CH₂-, SO- oder SO₂-Gruppe bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR¹⁴, C=NR¹⁵ oder -C=N-NR¹⁶R¹¬ bedeutet. Verfahren zu ihrer Herstel-

lung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ.	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Капада	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

10

15

Tricyclisch substituierte Oxazolidinone

Die vorliegende Erfindung betrifft tricyclisch substituierte Oxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

Aus den Publikationen US 5 254 577, US 4 705 799, EP 311 090, US 4 801 600, US 4 921 869, US 4 965 268, EP 312 000 und C.H. Park et al., J. Med. Chem. 35, 1156 (1992) sind N-Aryloxazolidinone mit antibakterieller Wirkung bekannt. Außerdem sind 3-(Stickstoff-substituierte)phenyl-5-beta-amidomethyloxazolidin-2-one aus der EP 609 905 A1 bekannt.

Ferner werden in der PCT 93 08 179 A Oxazolidinonderivate mit einer Monoaminoxidase inhibitorischen Wirkung beschrieben.

Weitere bicyclisch substituierte Oxazolidinone mit antibakterieller Wirkung werden in unseren Anmeldungen EP 694 543, EP 694 544, EP 697 412 und EP 694 544, EP 697 412 und EP 738 726 beschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft tricyclisch substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)

20 in welcher

R¹ für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR², O-SO₂R³, -(CO)_aNR⁴R⁵, D-R⁶ oder -CO-R⁷ steht,

worin

10

20

- R² geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet,
- R³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
- a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und

Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Aminoschutzgruppe bedeuten,

oder

R⁴ oder R⁵ eine Gruppe der Formel -CO-R⁸ P(O)(OR⁹)(OR¹⁰) oder -SO₂-R¹¹ bedeutet,

15 worin

R⁸ Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet,

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

25 oder

geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

15

20

oder

eine Gruppe der Formel -NR¹²R¹³ bedeutet,

worin

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R⁸ einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R¹¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

D die Gruppe —C-O— oder —S— bedeutet,

R⁶ Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁷ Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

A für einen Rest der Formel

steht,

worin

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder die CO-, CH₂-, SO- oder SO₂-Gruppe bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR¹⁴, C=NR¹⁵ oder -C=N-NR¹⁶R¹⁷ bedeutet,

worin

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl
mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

L und M gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy,
Carboxyl, Cyano, Halogen, Nitro, Formyl, Pyridyl, geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkenyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder
einen Rest der Formel -NR¹⁸R¹⁹ bedeuten,

worin

R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R¹⁶ und R¹⁷ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10

5

15

20

und deren Salze.

Folgendes Formelschema veranschaulicht die entsprechend gekennzeichneten Schreibweisen für enantiomerenreine und racemische Formen:

Im Rahmen der Erfindung kann das Oxazolidingerüst an den heterocyclischen Rest über folgende Positionen angebunden werden:

Bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in den Positionen 2 und 3 angebunden. Besonders bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in der Position 3 angebunden.

Physiologisch unbedenkliche Salze der tricyclisch substituierten Oxazolidinone können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Als Salze können Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calciumoder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropyl-

amin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

Als Salze können außerdem Reaktionsprodukte mit C_1 - C_4 -Alkylhalogeniden, insbesondere C_1 - C_4 -Alkyljodiden, fungieren.

Heterocyclus steht im allgemeinen für einen aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Ring, der als Heteroatome bis zu 3 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann. Bevorzugt werden genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl.

Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.Butyl-dimethylsilyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, tert. Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Tetrahydropyranyl, Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, Benzoyl, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt sind Acetyl, tert. Butyldimethylsilyl und Tetrahydropyranyl.

Aminoschutzgruppen im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-20 Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, 2-Chloracetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methoxyphenyl oder Triphenylmethyl.

25

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die

Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

5 R¹ für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR², O-SO₂R³, -(CO)_aNR⁴R⁵, D-R⁶ oder -CO-R⁷ steht,

worin

- R² geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
- 10 R³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Tolyl bedeutet,
 - a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und

Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder tert.Butoxycarbonyl bedeuten,

oder

15

20

R⁴ oder R⁵ eine Gruppe der Formel -CO-R⁸, P(O)(OR⁹)(OR¹⁰) oder -SO₂-R¹¹ bedeutet,

worin

R⁸ Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind, oder Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet,

oder

5

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR¹²R¹³ bedeutet,

10

worin

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

20

oder

- R⁸ Isoxazolyl, Furyl, Thienyl, Pyrryl, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet,
- R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- R¹¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
- D die Gruppe —C-O- oder —S- bedeutet,
- R⁶ Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

15

R⁷ Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Fluor, Chlor, Brom oder
 Trifluormethyl substituiert ist,

A für einen Rest der Formel

steht,

worin

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder die CO-, CH₂-, SO- oder SO₂-Gruppe bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR¹⁴, C=NR¹⁵ oder -C=N-NR¹⁶R¹⁷ bedeutet,

worin

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

L und M gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,

Carboxyl, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Formyl, Pyridyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR¹⁸R¹⁹ bedeuten,

5

20

worin

R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R¹⁶ und R¹⁷ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

und deren Salze.

10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

R¹ für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR², O-SO₂R³, -(CO)_aNR⁴R⁵ oder -CO-R⁷ steht,

worin

- 15 R² geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
 - R³ Methyl, Ethyl, Phenyl oder Tolyl bedeutet,
 - a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff,
Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit
jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder tert.Butoxycarbonyl
bedeuten,

oder

10

15

R⁴ oder R⁵ eine Gruppe der Formel -CO-R⁸, P(O)(OR⁹)(OR¹⁰) oder -SO₂R¹¹ bedeutet,

worin

R⁸ Cyclopropyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist, oder
 Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy

mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet,

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR¹²R¹³ bedeutet.

worin

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
 Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20 oder

R⁸ Isoxazolyl, Furyl, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

R¹¹ Methyl oder Phenyl bedeutet,

25 R⁷ Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist,

A für einen Rest der Formel

steht,

worin

10

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder die CO-, CH₂-, SO- oder SO₂-Gruppe bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR¹⁴, C=NR¹⁵ oder -C=N-NR¹⁶R¹⁷ bedeutet,

worin

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

L und M gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,

Carboxyl, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Formyl, Pyridyl,
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkenyl oder
Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder
einen Rest der Formel -NR¹⁸R¹⁹ bedeuten,

worin

R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R¹⁶ und R¹⁷ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind.

5 und deren Salze.

10

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R¹ für einen Rest der Formel NH-CO-R⁸ steht, worin

R⁸ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Fluor- oder Chlor-substituiertes Alkyl, oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl bedeutet;

A für einen Rest der Formel

15 E ein Sauerstoffatom oder die -CH₂-Gruppe bedeutet,

L und M gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Pyridyl, Brom, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Acetyl oder einen Rest der Formel -N(CH₃)₂ bedeuten,

und deren Salze.

In den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) steht der Substituent A besonders bevorzugt für einen Rest der Formel

oder

worin

E ein Sauerstoffatom oder die -CH₂-Gruppe bedeutet,

L und M gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Pyridyl, Brom, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Acetyl oder einen Rest der Formel -N(CH₃)₂ bedeuten.

10

15

5

In den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) steht der Substituent R¹ ganz besonders bevorzugt für einen Rest der Formel NH-CO-R⁸, worin

R⁸ geradkettigen oder verzweigten Alkyl, Fluor- oder Chlor-substituiertes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl bedeutet.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] im Fall $R^1 = OH$,

Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat

5 und

X für eine typische Carboxylschutzgruppe, vorzugsweise für Benzyl steht, mit Epoxiden der allgemeinen Formel (III)

in welcher

10 Y für C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl steht, in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base umsetzt, oder

[B] im Fall R¹ ≠ OH
 Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

in welcher

15

A die oben angegebene Bedeutung hat,

durch Umsetzung mit (C₁-C₄)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

5 in welcher

A und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)

in welcher

10

A die oben angegebene Bedeutung hat,

herstellt,

diese in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C₁-C₄-Alkoxy)₃-P oder PPh₃, vorzugsweise (CH₃O)₃P in inerten Lösemitteln und mit Säuren in die Amine der allgemeinen Formel (Id)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

überführt,

und durch Umsetzung mit Acetanhydrid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (IV)

$$R^{20}$$
-CO- R^{7} (IV)

in welcher

R⁷ die oben angegebene Bedeutung hat

und

10 R²⁰ für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest -OCOR⁶ steht, in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

$$A - N O \qquad (Ie)$$

$$NH-CO-R^7$$

in welcher

A und R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,

15 herstellt,

oder

[C] im Fall, daß A für einen der oben aufgeführten Reste

zunächst die Verbindungen der Formel (V)

durch Umsetzung mit 2-Fluoro- oder Chloro-pyridyltrimethylzinn-Verbindungen in
Anwesenheit des Systems Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid / Cu(I)iodid in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

in welcher

Q für 2-Fluor- oder 2-Chlor-substituiertes Pyridyl steht,

10 überführt,

anschließend die Methoxygruppe in die freie Hydroxyfunktion überführt und in einem letzten Schritt eine Cyclisierung durchführt,

und im Fall $E = SO_2$ oder SO, ausgehend von den entsprechenden amingeschützen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit E = S, eine Oxidation nach üblichen Methoden durchführt,

und im Fall L und/oder M = Pyridyl ebenfalls ausgehend von den entsprechenden geschützten, bromierten Aminen der allgemeinen Formel (I), eine Umsetzung mit Dialkyl-pyridylboranen durchführt,

und gegebenenfalls die einzelnen Substituenten nach üblichen Methoden derivatisiert und/oder einführt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]

[B]

NH-CO-CH₃

[C]

Derivatisierungen

Derivatisierungen

Derivatisierungen

10

15

Derivatisierungen

Als Lösemittel für das Verfahren [A] eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder tert.Butylmethylether, oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Benzol, Dichlorbenzol, Xylol oder Toluol. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden. Bevorzugt sind Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder tert.Butylmethylether.

Das Verfahren [A] erfolgt mit Lithiumalkylverbindungen oder Lithium-N-silylamiden, wie beispielsweise n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Lithium-bistrimethylsilylamid, vorzugsweise in Tetrahydrofuran in einem Temperaturbereich von -100°C bis +20°C, vorzugsweise von -75°C bis -40°C.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

Als Lösemittel für das Verfahren [B] eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder tert. Butylmethylether, oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Benzol, Dichlorbenzol, Xylol oder Toluol, oder Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Essigester, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Pyridin, Picolin oder N-Methylpiperidin. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden. Bevorzugt sind Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether und tert. Butylmethylether.

5

10

15

20

25

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kalium- hydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliumethanolat, oder organische Amine wie Ethyldiisopropylamin, Triethylamin, Picolin, Pyridine oder N-Methylpiperidin, oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder Lithium-N-silylalkylamide, wie beispielsweise Lithium-N-(bis)triphenylsilylamid oder Lithiumalkyle wie n-Butyllithium.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) und (IV), eingesetzt.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Reduktion der Azide erfolgt mit (CH₃O)₃P und Salzsäure.

Die Reduktionen erfolgen im allgemeinen mit Hydriden in inerten Lösemitteln oder mit Boranen, Diboranen oder ihren Komplexverbindungen.

Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlen-wasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden.

5

10

15

20

30

Bevorzugt werden die Reduktionen mit Hydriden, wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden sowie Boranen durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid oder Boran-Tetrahydrofuran eingesetzt.

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von -20°C bis +90°C.

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Diethylenglykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid, oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Die Abspaltung der Hydroxyschutzgruppen erfolgt im allgemeinen nach üblicher Methode, beispielsweise durch hydrogenolytische Spaltung der Benzylether in den oben aufgeführten inerten Lösemitteln in Anwesenheit eines Katalysators mit Wasserstoff-Gas.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe erfolgt im allgemeinen ebenfalls nach üblichen Methoden, und zwar vorzugsweise Boc mit Salzsäure in Dioxan, Fmoc mit Piperidin und Z mit HBr/HOAc oder durch Hydrogenolyse.

Die Oxidation zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit $E = SO_2$ verläuft im allgemeinen mit Oxidationsmitteln, wie beispielsweise meta-Chlorperbenzoesäure oder Magnesiummonoperoxyphthalat, vorzugsweise Magnesiumperoxyphthalat, in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise

Chloroform in einem Temperaturbereich von 60°C bis 90°C, vorzugsweise bei 80°C und Normaldruck.

Die Oxidation zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit E = SO verläuft im allgemeinen mit Oxidationsmitteln, wie beispielsweise meta-Chlorperbenzoesäure oder Natriumperjodat, vorzugsweise Natriumperjodat, in dem Lösemittelgemisch Wasser / Methanol, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C, vorzugsweise bei 20°C und Normaldruck.

5

10

15

20

25

Die Kupplungsreaktionen mit den Boronsäure- und Zinnarylverbindungen erfolgen ebenfalls in einem der oben aufgeführten Ether oder Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Toluol und in Anwesenheit eines Palladiumkomplexes.

Als Palladiumkomplexe eignen sich beispielsweise $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$, $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl$ oder $(C_6H_5CN)_2PdCl_2$. Bevorzugt ist $[(C_6H_5)_3P]_4Pd$.

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 150°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels.

Die in Verfahrensvariante [C] verwendete Ankupplung von Trialkylzinn-Verbindungen an Verbindungen der Formel (V) erfolgt bevorzugt in Anwesenheit von Bis(triphenylphosphin)palladium(II) chlorid sowie von Cu(I)iodid oder Cu(I)oxid; als Lösungsmittel kann beispielsweise DMF verwendet werden. Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels, bevorzugt bei 20°C bis 80°C, beispielsweise bei etwa 40°C.

Die Einführung des Pyridylrestes (Substituenten L/M) erfolgt im allgemeinen mit substituierten Dialkylpyridylboranen in Anwesenheit eines der oben aufgeführten Palladiumkomplexe, vorzugsweise Pd(P(C₆H₅)₃)₄, in einem Ether/Wassergemisch, vorzugsweise Dioxan/Wasser, in einem Temperaturbereich von 20°C bis 150°C, vorzugsweise bei 80°C und Normaldruck.

Die oben aufgeführten anderen Derivatisierungsreaktionen erfolgen im allgemeinen nach den in Compendium of Organic Synthetic Methods, T.T. Harrison und S. Harrison, Wiley Interscience, publizierten Methoden.

Bevorzugt werden Redoxreaktionen, reduktive Aminierung, Umesterung und die Halogenisierung von Methylgruppen mit N-Bromsuccinimid (NBS) oder N-Chlorsuccinimid (NCS) aufgeführt, die im folgenden beispielhaft erläutert werden.

Als Lösemittel für die Alkylierung eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid.

5

10

15

20

25

30

Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis +150°C, vorzugsweise bei Raumtemperaturen bis +100°C, bei Normaldruck durchgeführt.

Die Amidierung und die Sulfoamidierung erfolgen im allgemeinen in inerten Lösemitteln in Anwesenheit einer Base und eines Dehydratisierungsmittels.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, Logenkohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Acetonitril oder Tetrahydrofuran. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan und Tetrahydrofuran.

Als Basen für die Amidierung und die Sulfoamidierung eignen sich die üblichen basischen Verbindungen. Hierzu gehören vorzugsweise Alkali- und Erdalkalihydroxide wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natriummethanolat oder -ethanolat, Kaliummethanolat oder -ethanolat oder Kalium-

tert.-buylat, oder organische Amine wie Benzyltrimethylammoniumhydroxid, Tetrabutylammoniumhydroxid, Pyridin, Triethylamin oder N-Methylpiperidin.

Die Amidierung und die Sulfoamidierung werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt bei 25°C bis 40°C, durchgeführt.

Die Amidierung und die Sulfoamidierung werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

10

15

Bei der Durchführung der Amidierung und der Sulfoamidierung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 Mol, bezogen auf 1 Mol der jeweiligen Carbonsäure, eingesetzt.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich Carbodiimide wie beispielsweise Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanphosphornsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat oder Phosphorsäurediphenylesteramid oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder 4-Dimethylaminopyridin.

- Als Basen eignen sich für die Verseifung die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt wird Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.
- Als Lösemittel eignen sich für die Verseifung Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet.

 Beenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Die Verseifung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von +20°C bis +80°C, durchgeführt.

Im allgemeinen wird die Verseifung bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Verseifung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 Mol bezogen auf 1 Mol des Esters eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendet man molare Mengen der Reaktanden.

Die Veresterung erfolgt im allgemeinen mit den entsprechenden Alkoholen in Anwesenheit von Säuren, vorzugsweise Schwefelsäure, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, vorzugsweise von 50°C bis 100°C und Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) und (IV) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) - (Ie) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannt oder neu und können dann beispielsweise hergestellt werden, indem man

Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

 $A-NH_2$ (VII)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Chlorameisensäureethylester in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Natriumhydrogencarbonat im System Wasser / Tetrahydrofuran in einem Temperaturbereich von -10°C bis +200°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und Normaldruck umsetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (V) erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +60°C, vorzugsweise bei 40°C und Normaldruck.

5

10

15

20

Die Freisetzung der Hydroxyfunktion erfolgt in Dichlorethan in Anwesenheit von BBr₃ bei Raumtemperatur und Normaldruck.

Die Cyclisierung erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Dimethylformamid (DMF), in Anwesenheit von Caesiumcarbonat bei Raumtemperatur und Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V) und (VI) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurden per Reihenverdünnungsverfahren auf Iso-Sensitest Agar (Oxoid) bestimmt. Für jede Prüfungssubstanz wurde eine Reihe von Agarplatten hergestellt, die bei jeweils doppelter Verdünnung abfallende Konzentration des Wirkstoffes enthielten. Die Agarplatten wurden mit einem Multipoint-Inokulator (Denley) beimpft. Zum Beimpfen wurden Übernachtkulturen der Erreger verwandt, die zuvor so verdünnt wurden, daß jeder Impfpunkt ca. 10⁴ koloniebildende Partikel enthielt. Die beimpften Agarplatten wurden bei 37°C bebrütet, und das Keimwachstum wurde nach ca. 20 Stunden abgelesen. Der MHK-Wert (μg/ml) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der mit bloßem Auge kein Wachsum zu erkennen war.

MHK-Werte (µg/ml):

BspNr.	S.aureus	S.aureus	S. aureus	S.aureus	E. coli Neumann	Klebsiella	Pseudomonas
	133	4814	10/67	717		pneumoniae	aeruginosa W
	0,5	0,5	0,5	0,25	>64	>64	>64
	1	1	1	0,25	>64	>64	>64
	1	1	1	0,5	>64	>64	>64
	1	1-1	1	0,5	>64	>64	>64
	1	1	1	0,5	>64	>64	>64
	5,0	5,0	5,0	<0,25	>64	>64	>64
	0,5	0,5	5'0	<0,25	>64	>64	>64
-	0,25	1	5,0	0,25	>64	>64	>64
	1	-	0,5	0,25	>64	>64	>64
	0,5	0,5	0,25	0,5	>64	>64	>64
	1	1	0,25	0,5	>64	>64	>64
	1	1	1	0,5	>64	>64	>64
	1	-		1	>64	>64	>64

BspNr.	S.aureus 133	S.aureus 48N	S. aureus 25701	S.aureus 9TV	E. coli Neumann Klebsiella pneumoni	Klebsiella pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa W
87	,	1	1	0,5	>64	>64	>64
88	0,25	5,0	5,0	0,25	>64	>64	>64
68	5,0	5,0	5,0	5,0	>64	>64	>64
104	-	1	1	-	>64	>64	>64
121	_	1	I	5,0	>64	>64	>64

Für schnellwachsende Mykobakterien wurde die MHK-Bestimmung in Anlehnung an die von Swenson beschriebene Methode der Bouillon Mikrodilution durchgeführt [vgl. J. M. Swenson, C. Thornberry, U.A. Silcox, Rapidly growing mycobacteria. Testing of susceptibility to 34 antimicrobial agents by broth microdilution. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol. 22, 186-192 (1982)]. Abweichend davon war das mit 0,1Vol.-% Tween 80 versetzte Hirn-Herzextrakt Medium.

Die verwendeten Mykobakterienstämme wurden von der DSM (Dt. Sammlung von Mikroorganismen, Braunschweig) bezogen. Sie wurden in einer feuchten Kammer bei 37°C bebrütet.

Die MHK-Werte wurden nach 2-4 Tagen abgelesen, wenn die präparatfreien Kontrollen durch Wachstum trüb waren. Der MHK-Wert definiert sich als die niedrigste Präparatkonzentration, die makroskopisch sichtbares Wachstum völlig inhibiert.

MHK-Werte (µg/ml)

10

Keim: Mycobacterium smegmatis

BspNr.	DSM 43061	DSM 43465
63	8	4
68	32	16
73	32	16
. 77	8	4
78	16	16
83	2	1
87	2	2
88	8	0,25
89	1	0,5
90	4	4
99	8	>64
100	1	0,5
101	8	16
103	4	4
104	2	2
106	4	4
121	4	2
125	8	8

É

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum, speziell gegen grampositive Bakterien sowie Mycobacterien, Haemophilus influenzae und anaerobe Keime. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen, wie Mycoplasmen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

5

10

15

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen auch mit anderen Antibiotika kombiniert werden.

Anhang zum experimentellen Teil:

Liste der verwendeten Laufmittelgemische zur Chromatographie:

I Dichlormethan / Methanol

II Dichlormethan

5 III Dichlormethan / Petrolether

Abkürzungen:

Boc tert.Butyloxycarbonyl

DMF Dimethylformamid

 $Pd(P(C_6H_5)_3)_4 \\ Tetrakistrisphenylphosphinpalladium$

10 BuLi Butyllithium

LiHMDS Lithiumhexamethyldisilazan

Ph Phenyl Me Methyl .

THF Tetrahydrofuran

Ausgangsverbindungen

Beispiel I

7-Nitro-4-azafluorenon

18 g (0,1 mol) 4-Azafluorenon werden in 44 ml Eisessig, 44 ml konzentrierter Schwefelsäure und 48 ml rauchender Salpetersäure gelöst und drei Stunden auf 100°C erwärmt. Der abgekühlte Ansatz wird auf Eiswasser gegeben, die entstandenen Kristalle abgesaugt, in Natriumcarbonat-Lösung verrührt und gründlich mit Wasser und Eisessig gewaschen.

10 Ausbeute: 20 g (88% d.Th.)

Schmp.: 181-184°C R_f = 0,45 (I, 100:1)

Analog zum Beispiel I werden die in Tabelle I aufgeführten Verbindungen hergestellt:

15 Tabelle I:

BspNr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f
II	NO ₂	86	203-205	0,35 (I, 100:1)

15

Beispiel III

7-Amino-4-azafluoren

5,74 g (0,025 mol) 7-Nitro-4-azafluorenon werden mit 9 ml Hydrazinhydrat in 50 ml Diethylenglykol zunächst 15 Minuten auf 100°C und anschließend eine Stunde auf 195°C erwärmt. Das auf ca. 80°C abgekühlte Gemisch wird auf Eiswasser gegeben, die Kristalle werden isoliert, in Essigester aufgenommen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan: Methanol 100:5) gereinigt.

10 Ausbeute: 2 g (37% d.Th.)

 $R_f = 0.32 (I, 100:5)$

Analog zum Beispiel III werden die in Tabelle II aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle II:

BspNr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f
IV	NH ₂	70%	198-200	0,53 (I, 9:1)

Beispiel V

2-Benzyloxycarbonylaminofluoren

1,99 g (0,011 mol) 2-Aminofluoren werden in 12 ml Wasser, 24 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 24 ml THF bei 0°C vorgelegt. Anschließend werden 1,76 ml (0,012 mol) Chlorameisensäureethylester zugetropft und eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Ansatz wird mit Essigester versetzt, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 3,1 g (91% d.Th.)

Schmp.: 142-144°C R_f (CH₂Cl₂): 0,63

Analog zum Beispiel V werden die in der Tabelle III aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle III:

BspNr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f *
VI	C ₂ H ₅	70	128-130	0,5 (II)
VII	H,C	96	155-158	0,77 (I, 100:2)
VIII		97	120-122	0,8 (II)
IX	H,C C	73	151-153	0,45 (II)
х		95	165-167	0,85 (I, 100:5)
ΧI	O S	97	146-148	0,71 (II)

15

20

15

BspNr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f *
XII	ңс ү о	95	83-85	0,56 (I, 100:1)
XIII	Br	99	163-165	0,33 (II)
XIV	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	92	204-207	0,91 (III, 2:1)
xv		64	135-137	0,63 (II)
XVI	NC COLO	80	183-185	0,40 (II)
XVII	N-CH ₂	51	147-149	0,45 (II)
XVIII		84	168-170	0,29 (I, 100:5)
XIX		36	-	0,28 (I, 100:5)

Beispiel XX

10 2-Amino-7-benzyloxycarbonylaminofluoren

24,86 g (0,069 mol) der in Beispiel XIV erhaltenen Verbindung werden in 460 ml Ethanol, 120 ml Wasser und 4,8 g Calciumchlorid zum Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 142,6 g (2,07 mol) Zink-Staub portionsweise zugegeben und eine Stunde Rückfluß gekocht. Es wird heiß filtriert und eingeengt. Das

20

Rohprodukt wird in Methanol / Dichlormethan 1:3 verrührt. Der erhaltene Feststoff wird isoliert und getrocknet. Die Mutterlauge wird einrotiert und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: CH₂Cl₂ / MeOH 100:5) gereinigt.

Ausbeute: 14 g (61% d.Th.)

Schmp.: 155-157°C R_f (I, 100:5): 0,64

Beispiel XXI

2-Benzyloxycarbonylamino-7-dimethylaminofluoren

7 g (0,0224 Mol) der in Beispiel XX erhaltenen Verbindung werden mit 5,6 ml (0,07 mol) einer 30% Formaldehydlösung in 70 ml Methanol vorgelegt. Zu dieser Suspension wird eine Lösung aus 1,47 g (0,0224 mol) Natriumcyanoborhydrid und 1,54 g (0,0112 mol) Zinkchlorid in 70 ml Methanol gegeben. Es wird zwei Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, mit 140 ml 0,1 N Natronlauge und Essigester versetzt, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 4,4 g (55% d.Th.)

Schmp.: 170-173°C R_f (CH₂Cl₂): 0,17

10

15

Beispiel XXII

(5S)-3-(3-Methoxy-4-iodophenyl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon

Zu einer Suspension von (5S)-(3-Methoxyphenyl)-5-acetylaminomethyl-2-oxazolidinon (J. Med. Chem. 1992, 35; 264 mg, 1,0 mmol), Silberacetat (250 mg, 1,5 mmol), Dichlormethan (30 ml) und Acetonitril (20 ml) wird eine Lösung aus Iod (254 mg, 1,0 mmol) in Dichlormethan (25 ml) gegeben. Nach 16 h wird mit Wasser und Dichlormethan versetzt, die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel in Vakuum abgezogen.

Ausbeute: 370 mg (95% d.Th.)

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7,70$ (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 6,60 (dd, 1H); 6,25 (bt, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,05 (t, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,50 - 3,85 (m, 3H); 2,00 (s, 3H).

Analog der Vorschrift des Beispiel XXII werden die in Tabelle IV aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle IV:

BspNr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	R _f
XXIII	H,CO N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	90 OCH ₃	0,33

Beispiel XXIV

(5S)-3-(4-(2-Fluoro-3-pyridyl)-3-methoxyphenyl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon

Eine Mischung der Verbindung aus Beispiel XXII (780 mg; 2,0 mmol) gelöst in 20 ml DMF, (2-Fluoro-3-pyridyl)trimethylzinn (Tetrahedron 1994, 50, 2454; 926 mg; 2,4 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid (83,6 mg; 0,12 mmol) wird mit Kupfer(I)iodid (24,2 mg, 0,18 mmol) versetzt und 17 h bei 40°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird über Celite filtriert, und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt.

Ausbeute: 450 mg (63%)

 $R_f (CH_2Cl_2/CH_3OH 10:1) = 0.34$

MS (ESI): $m/z = 360 (M + H^{+})$

¹H-NMR (D₆-DMSO): 8,20 (m, 2H); 7,95 (t, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,30 (d, 1H); 7,15 (dd, 1H); 4,70 (m, 1H); 4,25 (t, 1H); 3,85 (dd, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,45 (t, 2H); 1,95 (s, 3H).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXIV wurden die in der Tabelle V aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle V:

15

BspNr.	A	v	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (I)
XXV	N H,co	CH₃	30	0,28 (10:1)
XXVI	n,co	OCH ₃	44	0,31 (100:5)
XXVII	N F MeO	CH ₃	33	0,14 (10:1)

5 Beispiel XXVIII

10

(5S)-3-(4-(2-Fluoro-3-pyridyl)-3-hydroxyphenyl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon

Eine Lösung der Verbindung aus Beispiel XXIV (285 mg; 0,8 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wird bei -25°C mit BBr_3 (1 M in Dichlormethan, 5,55 ml, 5,55 mmol) versetzt und anschließend weitere 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Puffer-Lösung (pH = 7) gegeben, mit NaCl gesättigt und mit Essigester extrahiert (3 x). Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und die Lösemittel im Vakuum abgezogen.

Ausbeute: 220 mg (79% d.Th.)

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 9,90 (s, 1H); 8,25 (t, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,90 (t, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,20 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 4,70 (m, 1H); 4,10 (t, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,35 (m, 2H).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXVIII werden die in der Tabelle VI aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle VI:

BspNr.	A	w	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (I)
XXIX	HO CO	CH ₃	91	0,17 (10:1)
xxx	TO TO	OCH ₃	46	0,19 (100:5)
XXXI	N F	CH ₃	81	0,33 (10:1)

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

(5R)-3-(2-Fluorenyl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on

3,15 g (0,01 mol) der im Beispiel V erhaltenen Verbindung werden in 40 ml THF p.a. bei -78°C unter Argon vorgelegt. Es werden 4 ml (0,01 mol) 2,5 molare Butyllithiumlösung in Hexan und anschließend 1,4 ml (0,01 mol) (R)-Buttersäure-2,3-epoxypropylester zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und rührt fünf Stunden nach. Der Ansatz wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und Essigester gequencht, zusätzlich mit Dichlormethan / Methanol versetzt und die organische Phase wird abgetrennt. Der nach dem Trocknen und Einrotieren erhaltene Rückstand wird in Methanol verrührt und die erhaltenen Kristalle getrocknet.

Ausbeute: 2 g (71% d.Th.)

Schmp.: 230-234°C

15 $R_f(I, 9:1): 0,5$

Analog zum Beispiel 1 konnten die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen aus den entsprechenden Benzyloxycarbonylaminoverbindungen erhalten werden.

Tabelle 1:

Bsp.-Nr. Schmp. R_f * A Base Ausbeute (% d.Th.) (°C) 5 0,28 (I, 100:5) 2 BuLi 78 Ç₂H₅ 170-172 0,24 (I, 100:5) 3 BuLi 60 195-197 0,29 (I, 100:5) BuLi 68 180-182 0,32 (I, 100:5) 5 BuLi Rohprodu 231-233 0,31 (I, 100:5) 6 LiHMDS 61 225-227 10 0,26 (I, 100:5) LiHMDS 83 228-230 0,33 (I, 100:5) 8 BuLi 88 178-180 Н 0,19 (I, 100:5) 9 LiHMDS 53 218-221

Bsp Nr.	A	Base	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f *
10	Br	LiHMDs	67	198-200	0,33 (I, 100:5)
11	H ₃ C _N CH ₃	LiHMDS	46	235-238	0,38 (I, 100:5)
12		BuLi	86	257-259	0,32 (I, 100:5)
13	NC NC	LiHMDS	78	-	0,27 (I, 100:5)
14	CH ₃	BuLi	95	-	0,29, (I, 100:5)
15		LiHMDS	64	208-210	0,24 (I, 100:5)
16		LiHMDS	35	175-177	0,15 (I, 100:5)

Beispiel 17

5

10

(5R)-3-(2-Fluorenyl)-5-(methansulfonyloxymethyl)-oxazolidin-2-on

9,8 g (0,035 mol) der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung werden mit 9,6 ml (0,069 mol) Triethylamin in 200 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C werden 5

15

ml (0,065 mol) Methansulfonylchlorid zugetropft und 20 Minuten bei 0°C und fünf Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt, der Rückstand zweimal in Dichlormethan / Methanol aufgekocht, die vereinigten Filtrate mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 100:2) gereinigt.

Ausbeute: 8,3 g (66% d.Th.)

Schmp.: 183-186°C R_f (I, 100:2): 0,35

Analog zum Beispiel 17 werden die in Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen erhalten:

Tabelle 2:

BspNr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f *
18	C ₂ H ₅	88	-	0,33 (I, 100:2)
19	H ₅ C	70	195-199	0,65 (I, 100:5)
20		quant.	170-172	0,59 (I, 100:5)
21	H,C	Rohprodukt	-	0,48 (I, 100:2)

BspNr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f *
22	н,с	86	207-210	0,70 (I, 100:5)
23		97	199-202	0,75 (I, 100:5)
24		93	175-177	0,74 (I, 100:5)
25	I-2	Rohprodukt	-	-
26	Br	98	170-172	0,69 (I, 100:5)
27	H ₃ C NCH ₃	58	235-238	0,64 (I, 100:5)
28		quant.	218-220	0,71 (I, 100:5)
29	NC NC	71	191-194	0,61 (I, 100:2)
30	N-CH ₃	98		0,57 (I, 100:5)
31	N	93	195-197	0,57 (I, 100:5)

Beispiel 32

(5R)-3-(2-Fluorenyl)-5-azidomethyl)-oxazolidin-2-on

8,23 g (0,023 mol) der Verbindung aus Beispiel 17 werden mit 1,94 g (0,03 mol) Natriumazid in 27 ml DMF unter Argon zwei Stunden bei 70°C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegeben, und der ausfallende Feststoff isoliert. Das erhaltene Rohprodukt wird mit Methanol verrieben und mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 6,9 g (98% d.Th.)

10 Schmp.: 152-155°C

5

15

R_f (I, 100:2): 0,75

Analog zu Beispiel 32 werden die in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen synthetisiert:

Tabelle 3:

BspNr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f *
33	C ₂ H ₅	87	-	0,69 (I, 100:2)

BspNr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f *
34	H ₂ C	98	168-170	0,60 (I, 100:5)
35		89	161-163	0,30 (II)
36	H ₃ C	quant.	-	0,8 (I, 100:2)
37	H ₂ C O	96	168-170	0,81 (1, 100:5)
38		89	148-151	0,14 (II)
39	S S	94	O1	0,78 (I, 100:2)
40	H-Z	55	208-210	0,59 (I, 100:2)
41	Br	91	198-200	0,91 (I, 100:2)
42 .	H,C, N	77	190-193	0,7 (I, 100:2)
43		92	159-162	0,56 (I, 100:1)
44	NC NC	96	198-200	0,67 (I, 100:2)

BspNr.	Α .	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f *
45	N CH ₃	96	•	0,8 (I, 100:2)
46	N	100	158-160	0,64 (I, 100:5)

Beispiel 47

5

10

(5S)-3-(2-Fluorenyl)-5-(aminomethyl)-oxazolidin-2-on Hydrochlorid

5,48 g (0,0179 mol) der Verbindung aus Beispiel 32 werden in 30 ml Ethylenglykoldimethylether auf 50°C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden langsam 2,5 ml (0,021 mol) Trimethylphosphit zugetropft. Anschließend wird 30 Minuten bei 100°C nachgerührt. Nach Zugabe von 3,58 ml 6 N Salzsäure wird nochmals eine Stunde bei 100°C nachgerührt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle weden isoliert, mit Methanol / Ether versetzt, isoliert und nochmals mit Methanol verrieben.

Ausbeute: 3,5 g (48% d.Th.)

Schmp.: 293-296°C (unter Zersetzung)

15 R_f (I, 9:1): 0,29

Die säulenchromatographische Reinigung der Mutterlauge liefert nochmals 800 mg des freien Amins (12%), Schmp.: 173-175°C.

Analog zum Beispiel 47 werden die Verbindungen der Tabelle 4 hergestellt:

Tabelle 4:

BspNr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f *
48	C ₂ H ₅	91	-	0,32 (I, 9:1)
49	H ₃ C	60	>280	0,38 (I, 9:1)
50		55	>270	0,38 (I, 2:1)
51	H,C	50	255-258	0,16 (I, 100:5)
52	ньс	97	>260	0,43 (1, 2:1)
53		66	240-244	0,21 (1, 9:1)
54	S S	68	249-252	0,45 (I, 2:1)
55	H N	quant.	215-218	0,32 (I, 2:1)

BspNr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f *
56	Br	76	>260	0,34 (I, 2:1)
57	H,C N	88	245	0,54 (1, 2:1)
58		80	>260	0,35 (I, 9:1)
59	NC NC	68	>260	0,20 (I, 9:1)
60	N-H _s	67	>260	0,54 (I, 2:1)
61		94	231-234 (Z)	0,27 (I, 2:1)

Beispiel 62

5

(5S)-3-(2-Fluorenyl)-5-(chlor-acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on

316 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 54 werden mit 0,3 ml (2,2 mmol) Triethylamin in 15 ml Dichlormethan vorgelegt und 0,08 ml (1 mmol) Chloracetylchlorid zugetropft. Es wird drei Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, mit Wasser und Dichlormethan versetzt, die organische Phase abgetrennt und ein-

rotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 100:5) gereinigt. Das erhaltene Produkt wird in Dichlormethan / Ether verrieben.

Ausbeute: 216 mg (60% d.Th.)

Schmp.: 208-210°C 5 R_f (I, 100:5): 0,43

Analog zum Beispiel 62 werden bei der Umsetzung der Amine (Beispiele 27-39) mit den angegebenen Acetylierungsmitteln die in Tabelle 5 aufgeführten Verbindungen erhalten:

Tabelle 5:

1	•	٦
1	()

Bsp Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausheute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f
63	CH, CH,	Ac ₂ O	62	208-210	0,44 (I, 100:5)
64	The second secon	CI OCH3	26	190-192	0,16 (I, 100:2)
65		CI	62	235-237	0,28 (I, 100:5)
66	о н м сн,	CI CH3	64	220-222	0,16 (I, 100:5)

Bsp Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausheute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f
67		CI F	67	218-220	0,45 (I, 100:5)
68		сі Сн,	60	180-182	0,33 (I, 100:5)
69		ci	54	108-110	0,20 (I, 100:2)
70	T Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z	CI CH ₃	68	118-120	0,05 (I, 100:5)
71	H,C CH,	CI OCH3		150-152	0,22 (I, 100:2)

Bsp Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f
72	H,C CH,	CI CH3	59	228-230	0,09 (I, 100:2)
73		CI CH ₃	61	243-245	0,33 (I, 100:5)
74	re f	CI CH ₃	68	245-247	0,27 (I, 100:2)
75		OCH3	41	217-219	0,34 (I, 100:5)
76		CI	7,4	257-259	0,33 (I, 100:5)
77		CI CH ₃	80	216-218	0,27 (I, 100:5)
78		CI CH3	77	220-222	0,17 (I, 100:5)
79		CI OCH ₃	47	200-202	0,51 (I, 100:5)

Bsp Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f
80		cı	79	228- 230	0,16 (I, 100:2)
81	H,c C C C C C C C C C C C C C C C C C C C	CI CH ₃		183- 185	0,24 (I, 100:5)
82	M,C CM,	CH,	40	184- 186	0,41 (I, 100:5)
83	N S S S S S S S S S S S S S S S S S S S	CI CH ₃	26	245- 247	0,24 (I, 100:5)
84	H,C CH,	сн,		253- 255	0,24 (I, 100:5)
85	H¢ L C C C C C C C C C C C C C C C C C C	0 0	28	260- 262	0,16 (I, 100:5)

Bsp Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp.	R _f
86	H,C TO TO TO CH,	сі Осн₃	27	208- 210	0,56 (I, 100:5)
87	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	NH СН,0 ✓ NH, x HCI	43	>250° C	0,53 (I, 10:1)
88	OH, NH,	NH CH ₃ O NH ₃ x HCI	16	-	0,56 (I, 10:1)
89	NH ₂	CH,O NH, X HCI	51	>250	0,55 (I, 10:1)
90	o L CH3	CI CH ₃	51	248-250	0,31 (I, 100:5)
91	CH,	сі сн.	63	203-205	0,37 (I, 100:5)

Bsp Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f
92		CI	46	233-235	0,20 (I, 100:2)
93	o ch	сі Осн₃	12	145- 147	0,48 (I, 100:5)
94	S CH,	сі Сн,	60	175- 177	0,16 (I, 100:2)
95	\$ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	CI	64	198- 200	0,45 (I, 100:5)
96	S N CH,	CI CH ₃	28	181- 183	0,48 (I, 100:5)
97	S N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	CI OCH₃	18	130- 132	0,61 (I, 100:5)

Bsp Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp.	R _f
98	NH N	CI CH3	30	178- 181	0,24 (I, 100:5)
99	H,C, N, CH,	CI CH ₃	46	228- 230	0,16 (I, 100:5)
100		O ← CH ₃	57	180- 182	0,32 (I, 100:5)
101	H,C, N, O,	o G	26	218- 220	0,16 (I, 100:5)
102		O ← CH ₃	77	238-240	0,22 (I, 100:5)
103		CH,	71	228- 230	0,28 (I, 100:5)

Bsp Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp.	R _r
104	o L Cts	CI CH₃	74	225- 227	0,4 (I, 100:5)
105		CI	. 70	235- 237	0,45 (I, 100:5)
106	O CH	CI OCH3	36	203-205	0,62 (I, 100:5)
107	O T T O CH,	CI CH ₃	82	237- 239	0,2 (I, 100:2)
108	° Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z	сі сн,	88	197- 199	0,11 (i, 100:2)
109	CH,	CI	87	215- 217	0,15 (I, 100:2)

Bsp Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp.	Rf
110	CH, OCH,	CI OCH3	56	175-	0,17 (I, 100:2)
111	N I N CH,	CI CH3	53	177- 179	0,26 (I, 100:5)
112		сі Сн,	68	198-200	0,27 (I, 100:5)
113		CI	63	208-210	0,24 (I, 100:5)
114	N CCH,	сі Осн₃	31	207- 209	I, 100:5)

Beispiel 115

(5S)-3-(5,5-Dioxo-2-dibenzothiophenyl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on

102 mg (0,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 96 werden mit 202 mg (0,45 mmol) Monoperoxyphthalsäure Magnesiumsalz in 20 ml Chloroform 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird drei Stunden bei Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Lösung wird mit gesättigter Natriumhydrogensulfit-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 100:5) gereinigt. Die erhaltenen Kristalle werden nochmals mit Ether verrührt.

Ausbeute: 50 mg (45% d.Th.)

Schmp.: 203-206°C R_f (I, 100:5): 0,26

Beispiel 116

5

10

15 (5S)-3-(5-Oxo-2-dibenzothiophenyl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on

Zu 67,2 mg (0,314 mmol) Natrium-meta-periodat in 0,7 ml Wasser werden bei 0°C 102 mg (0,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 96 gegeben. Es wird 1 ml Methanol zugesetzt und drei Stunden bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 1 ml Chloroform und 1 ml Methanol wird vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es werden nochmals 67 mg Natriumperiodat in 2 ml Wasser zugegeben und nochmals zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 100:5) chromatographiert. Das Produkt wird abschließend mit Ether verrieben.

Ausbeute: 32 mg (29% d.Th.)

10 Schmp.: 130-132°C

R_f (I, 100:5) 0,2

Beispiel 117

(5S)-3-(7-Brom-2-fluorenyl)-5-(tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-oxazolidin-2-on

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$$

5,6 g (0,0142 mol) der Verbindung aus Beispiel 56 werden mit 2,13 ml (0,016 mol) Triethylamin in 140 ml Wasser vorgelegt und anschließend 3,4 g (0,016 mol) Pyrokohlensäuredi-tert.-butylester in 70 ml THF zugegeben. Es wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser und Essigester versetzt, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird mit Ether verrieben.

Ausbeute: 6,4 g (98% d.Th.)

Schmp.: 158-160°C R_f (I, 100:2): 0,45

Beispiel 118

(5S)-3-[7-(3-Pyridyl)-2-fluorenyl]-5-(tert.butoxycarbonylaminomethyl)-oxazolidin-2-on

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$$

3,3 g (7,2 mmol) der in Beispiel 117 erhaltenen Verbindung werden mit 1,8 g (12,24 mmol) Diethyl-(3-pyridyl)boran und 247 mg (0,2 mmol) (Tetrakistriphenylphosphin)palladium in 40 ml Dioxan eine Stunde bei Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von 5 ml 2 M Natriumcarbonatlösung wird weitere 15 Stunden gekocht. Der abgekühlte Ansatz wird einrotiert, der Rückstand in Dichlormethan mit wenig Methanol aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 100:5) chromatographiert.

Ausbeute: 2,3 g (69% d.Th.)

Schmp.: 213-215°C 15 R_f (I, 100:5): 0,19

Beispiel 119

(5S)-3-[7-(3-Pyridyl)-2-fluorenyl]-5-(aminomethyl)-oxazolidin-2-on Dihydrochlorid

2,3 g (5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 118 werden in 40 ml Dioxan und
 7,5 ml halbkonzentrierter Salzsäure 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das

Lösemittel wird abdekantiert, der Rückstand mit Methanol / Ether verrieben, und die Kristalle werden isoliert.

Ausbeute: 1,8 g Schmp.: >260°C R_f (I, 2:1): 0,4

Beispiel 120

5

10

20

(5S)-3-[7-(3-Pyridyl)-2-fluorenyl]-5-(propionyl-aminomethyl)-oxazolidin-2-on

300 mg (0,7 mmol) der in Beispiel 119 erhaltenen Verbindung werden mit 0,34 ml (2,5 mmol) Triethylamin in 15 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei ca. 5°C werden 0,06 ml (0,7 mmol) Propionylchlorid zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Ansatz wird direkt an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 100:5) chromatographiert.

Ausbeute: 186 mg (64% d.Th.)

15 Schmp.: 240-242°C R_f (I, 100:5): 0,27

Analog zur Umsetzung des Beispiel 120 werden die in Tabelle 6 aufgeführten Verbindungen synthetisiert:

Tabelle 6:

BspNr.:	A	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f
121	O CH ₃	51	248-250	0,19 (I, 100:5)
122		38	253-255	0,20 (I, 100:5)
123	F	20	254-256	0,22 (I, 100:5)

5 Beispiel 124

(5S)-3-[7-(3-Pyridyl)-2-fluorenyl]-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on Hydrochlorid

147 mg (0,33 mmol) der Verbindung aus Beispiel 121 werden in 4 ml
10 Dichlormethan und 4 ml Dioxan gelöst und mit 1 ml 4 M Salzsäurelösung in
Dioxan versetzt. Nach 15 Stunden wird einrotiert, der Rückstand mit Methanol
verrieben und mit Ether kristallisiert.

Ausbeute: 131 mg (89% d.Th.)

Schmp.: 218-220°C

Beispiel 125

(5S)-3-(S,S-Dioxo-3-dibenzothiophenyl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on

Analog zum Beispiel 121 wird bei der Umsetzung der Verbindung aus Beispiel 107 die Titelverbindung erhalten.

Ausbeute: 82%

5

15

Schmp.: 238-240°C

R_f (I, 100:5): 0,26

Beispiel 126

10 (5S)-3-(Benzo[4,5]furo[2,3-b]pyridin-7-yl)-5-acetylamino-methyl-2-oxazolidinon

Eine Mischung der Verbindung aus Beispiel XXVII (205 mg, 0,6 mmol) und Cs₂CO₃ (580 mg, 1,8 mmol) in DMF (10 ml) wird 3 h bei 40°C gerührt. Anschließend wird das DMF im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Dichlormethan gerührt und abfiltiert.

Ausbeute: 74 mg (40% d.Th.)

 R_f (Dichlormethan / Methanol = 10:1) = 0,30

MS (CI): 326 (M+H⁺)

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 8,55 (dd, 1H); 8,40 (dd, 1h); 8,30 (bt, 1H); 8,20 (d, 1H); 7,65 (dd, 1h); 7,45 (dd, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,30 (t, 1H); 3,85 (dd, 1H); 3,45 (t, 1H); 1,98 (s, 3H).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 126 werden die in der Tabelle 7 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 7:

BspNr.	A	Z	Ausbeute (% d.Th.)	MS (CI)	R _f (I)
127	N To C	CH ₃	16	343 (M+NH ₄ ⁺)	0,22 (10:1)
128	N , , ,	OCH ₃	26	•	0,24 (100:5)
129	NJ.	CH ₃	22	326 (M+H ⁺)	0,5 (10:1)

10

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

$$A-N$$
 O
 R^1
 (I)

in welcher

5 R¹ für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR², O-SO₂R³, -(CO)_aNR⁴R⁵, D-R⁶ oder -CO-R⁷ steht,

worin

- R² geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet,
- R³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
 - a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- 15 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und
 Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Wasserstoff,
 Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder
 Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine
 Aminoschutzgruppe bedeuten,

20 oder

10

 R^4 oder R^5 eine Gruppe der Formel -CO- R^8 , $P(O)(OR^9)(OR^{10})$ oder -SO₂- R^{11} bedeutet,

worin

 R^8

5

Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder

Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet.

10

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

15

oder

geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

eine Gruppe der Formel -NR¹²R¹³ bedeutet,

20

worin

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

oder

5

10

R⁸ einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R¹¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

D die Gruppe —C-O- oder —S- bedeutet,

R⁶ Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
 7 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁷ Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

15 A für einen Rest der Formel

5

10

15

20

steht,

worin

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder die CO-, CH₂-, SO- oder SO₂-Gruppe bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR¹⁴, C=NR¹⁵ oder -C=N-NR¹⁶R¹⁷ bedeutet,

worin

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

L und M gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy,
Carboxyl, Cyano, Halogen, Nitro, Formyl, Pyridyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkenyl, Alkoxy oder
Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder
einen Rest der Formel -NR¹⁸R¹⁹ bedeuten,

worin

R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R¹⁶ und R¹⁷ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

und deren Stereoisomere und Salze.

- 2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher
 - R¹ für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR², O-SO₂R³, -(CO)₃NR⁴R⁵, D-R⁶ oder -CO-R⁷ steht,
- 25 worin

\mathbb{R}^2	geradkettiges	oder	verzweigtes	Acyl.	mit	bis	zu	6	Kohlen-
	stoffatomen o	der B	enzyl bedeute	et,					

- R³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Tolyl bedeutet,
- a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder
Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder tert.
Butoxycarbonyl bedeuten,

oder

R⁴ oder R⁵ eine Gruppe der Formel -CO-R⁸, P(O)(OR⁹)(OR¹⁰) oder -SO₂-R¹¹ bedeutet,

worin

R⁸ Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind, oder
Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet,

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR¹²R¹³ bedeutet,

10

5

15

20

25

worin

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5

oder

R⁸ Isoxazolyl, Furyl, Thienyl, Pyrryl, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet,

10

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff
 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R¹¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

D die Gruppe —C-O- oder —S— bedeutet,

15

R⁶ Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁷ Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist,

20

A für einen Rest der Formel

steht,

worin

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder die CO-, CH₂-, SO- oder SO₂-Gruppe bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR¹⁴, C=NR¹⁵ oder -C=N-NR¹⁶R¹⁷ bedeutet,

worin

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

L und M gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Carboxyl, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Formyl,
Pyridyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkenyl
oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen
oder

einen Rest der Formel -NR¹⁸R¹⁹ bedeuten,

5

10

15

worin

R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R¹⁶ und R¹⁷ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

- 5 und deren Stereoisomere und Salze.
 - 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher
 - R¹ für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR², O-SO₂R³, -(CO)_aNR⁴R⁵ oder -CO-R⁷ steht,

worin

10

- R² geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
- R³ Methyl, Ethyl, Phenyl oder Tolyl bedeutet,
- a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder
Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder
tert.Butoxycarbonyl bedeuten,

oder

20

R⁴ oder R⁵ eine Gruppe der Formel -CO-R⁸, P(O)(OR⁹)(OR¹⁰) oder -SO₂R¹¹ bedeutet,

worin

R⁸ Cyclopropyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist, oder

Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet,

oder

5

10

15

20

oder Ethyl bedeuten, R^{11} Methyl oder Phenyl bedeutet,

25

Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist,

Α für einen Rest der Formel

 R^7

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

eine Gruppe der Formel -NR¹²R¹³ bedeutet.

worin

oder .

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

Isoxazolyl, Furyl, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet, R^8

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl

steht,

worin

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder die CO-, CH₂-, SO- oder SO₂-Gruppe bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR¹⁴, C=NR¹⁵ oder -C=N-NR¹⁶R¹⁷ bedeutet,

worin

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5

10

5

10

15

L und M gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,

Carboxyl, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Formyl, Pyridyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder

einen Rest der Formel -NR¹⁸R¹⁹ bedeuten,

worin

R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R¹⁶ und R¹⁷ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

und deren Stereoisomere und Salze.

- 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - [A] im Fall R¹ = OH,

 Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

$$A-NH-CO_2-X$$
 (II)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat

und

20 X für eine typische Carboxylschutzgruppe, vorzugsweise für Benzyl steht,

mit Epoxiden der allgemeinen Formel (III)

·5

in welcher

Y für C₁-C₆-Alkoxycarbonyl steht,

in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base umsetzt.

oder

[B] im Fall R¹ ≠ OH
 Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

durch Umsetzung mit (C₁-C₄)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

in welcher

15 A und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

herstellt,

diese in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C₁-C₄-Alkyl-O)₃-P oder PPh₃, vorzugsweise (CH₃O)₃P in inerten Lösemitteln und mit Säuren in die Amine der allgemeinen Formel (Id)

$$A - N O NH_2$$
 (Id)

in welcher

10 A die oben angegebene Bedeutung hat,

überführt,

und durch Umsetzung mit Acetanhydrid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (IV)

$$R^{20}$$
-CO- R^7 (IV)

in welcher

R⁷ die oben angegebene Bedeutung hat

und

R²⁰ für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest -OCOR⁶ steht,

in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

$$A - N O \qquad (Ie)$$

in welcher

A und R7 die oben angegebene Bedeutung haben,

5 herstellt,

oder

[C] im Fall, daß A für einen der oben aufgeführten Reste

zunächst die Verbindungen der Formel (V)

5

10

15

20

durch Umsetzung mit 2-Fluoro- oder Chloro-pyridyltrimethylzinn-Verbindungen in Anwesenheit des Systems Bis(triphenylphosphin)palladium-(II)chlorid / Cu(I)iodid in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

in welcher

Q für 2-Fluor- oder 2-Chlor-substituiertes Pyridyl steht,

überführt,

anschließend die Methoxygruppe in die freie Hydroxyfunktion überführt und in einem letzten Schritt eine Cyclisierung durchführt,

und im Fall $E = SO_2$ oder SO ausgehend von den entsprechenden amingeschützen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit E = S eine Oxidation nach üblichen Methoden durchführt.

und im Fall L und/oder M = Pyridyl ebenfalls ausgehend von den entsprechenden geschützten, bromierten Aminen der allgemeinen Formel (I) eine Umsetzung mit Dialkyl-pyridylboranen durchführt,

und gegebenenfalls die einzelnen Substituenten nach üblichen Methoden derivatisiert und/oder einführt.

5. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

6. Arzneimittel enthaltend Verbindungen gemäß Anspruch 1.

Int. .ional Application No PCT/EP 98/04252

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D263/24 C07D263/20 A61K31/42 C07D413/04 C07D413/10 C07D491/04 //(C07D491/04,307:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

 $\begin{array}{ll} \text{Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)} \\ IPC~6~C07D~A61K \end{array}$

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

Category ²	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 254 577 A (CARLSON RANDALL K ET AL) 19 October 1993 cited in the application see column 43,compounds117,118 see claims	1,5,6
Υ	EP 0 425 209 A (TANABE SEIYAKU CO) 2 May 1991 see claims	1,5,6
Y	WO 97 17346 A (SYNTHELABO) 15 May 1997 see claims 1,8,10	1,5,6
Υ	EP 0 694 544 A (BAYER AG) 31 January 1996 cited in the application see claims /	1,5,6

Y Further documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed in annex.
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of theinternational search	Date of mailing of the international search report
14 October 1998	26/10/1998
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 Nt 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Henry, J

Inte onal Application No
PCT/EP 98/04252

		PCT/EP 98/	04252
C.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	<u> </u>	· ·
Category '	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	R	elevant to claim No.
,	EP 0 359 418 A (THE UPJOHN COMPANY) 21 March 1990 see page 14, line 22 - line 55; claims 1,4,7		1,5,6
	WO 93 09103 A (THE UPJOHN COMPANY) 13 May 1993 see page 8, line 26 - page 9, line 26; claims		1,5,6
	·		
	·		10

Information on patent family members

Inte ional Application No
PCT/EP 98/04252

		<u> </u>		101/61	98/04252
Patent document cited in search report		Publication date		nt family mber(s)	Publication date
US 5254577	Α	19-10-1993	AU CA DK EP FI JP PT	4948801 A 622465 B 3911589 A 1337526 A 374389 A 0352781 A 893618 A 2124877 A 91315 A 5130316 A 5043443 A	14-08-1990 09-04-1992 01-02-1990 07-11-1995 30-01-1990 31-01-1990 14-05-1990 08-02-1990 14-07-1992 27-08-1991
EP 0425209	Α	02-05-1991		122344 T 2028440 A,C 9019293 D 9019293 T 425209 T 2074544 T 99197 A 2601008 B 3218367 A 5182296 A 5332754 A	15-05-1995 27-04-1991 14-06-1995 07-09-1995 09-10-1995 16-09-1995 08-08-1997 16-04-1997 25-09-1991 26-01-1993 26-07-1994
WO 9717346	A	15-05-1997	FR EP	2741071 A 0859775 A	16-05-1997 26-08-1998
EP 0694544	Α	31-01-1996	DE CA JP US	4425609 A 2154024 A 8041057 A 5684023 A	25-01-1996 21-01-1996 13-02-1996 04-11-1997
EP 0359418	Α	21-03-1990	AT AU CA DE DK EP EP	112773 T 617871 B 4195789 A 1335103 A 58918792 D 45591 A 0434714 A 0609905 A	15-10-1994 05-12-1991 02-04-1990 04-04-1995 17-11-1994 13-03-1991 03-07-1991

information on patent family members

Int. ional Application No
PCT/EP 98/04252

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date	
EP 035	9418	Α		JP	4500665 T	06-02-1992
				WO	9002744 A	22-03-1990
				US	5164510 A	17-11-1992
				US	5182403 A	26-01-1993
				US	5225565 A	06-07-1993
WO 930	9103	Α	13-05-1993	AT	146783 T	15-01-1997
				AU	667198 B	14-03-1996
				AU	2689892 A	07-06-1993
				CA	2119556 A	13-05-1993
				DE	69216251 D	06-02-1997
				DE	69216251 T	15-05-1997
				DK	610265 T	09-06-1997
				EP	0610265 A	17-08-1994
				GR	3022340 T	30-04-1997
				JP	7500603 T	19-01-1995
				US	5565571 A	15-10-1996
				US	5801246 A	01-09-1998
			•	US	5654428 A	05-08-1997
				US	5756732 A	26-05-1998
				US	5654435 A	05-08-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

onales Aktenzeichen PCT/EP 98/04252

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07D263/24 C07D263/20 A61K31/42 C07D413/04 C07D413/10 C07D491/04 //(C07D491/04,307:00,221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindessprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) $IPK \;\; 6 \;\; C07D \;\; A61K$

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

Kategorie*	Pazaichaung dar Veräffentlichung geweit adada lieb unter Annah der Annah der Veräffentlichung	1
Nategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erlorderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Υ	US 5 254 577 A (CARLSON RANDALL K ET AL) 19. Oktober 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe column 43,compounds117,118 siehe Ansprüche	1,5,6
Υ	EP 0 425 209 A (TANABE SEIYAKU CO) 2. Mai 1991 siehe Ansprüche	1,5,6
Υ	WO 97 17346 A (SYNTHELABO) 15. Mai 1997 siehe Ansprüche 1,8,10	1,5,6
Υ	EP 0 694 544 A (BAYER AG) 31. Januar 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche -/	1,5,6

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	X Siehe Anhang Patentfamille
 Besondere Kategorlen von angegebenen Veröffentlichungen: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist 	 "T" Spätere Veröffentlichung, die nach deminternationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erlindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 14. Oktober 1998	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts 26/10/1998
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (431-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Henry, J

INTERNATIONALER * RECHERCHENBERICHT

Int Ionales Aktenzeichen
PCT/EP 98/04252

		98/04252
	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	
Kategorie ³	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Setr. Anspruch Nr.
Υ	EP 0 359 418 A (THE UPJOHN COMPANY) 21. März 1990 siehe Seite 14, Zeile 22 - Zeile 55; Ansprüche 1,4,7	1,5,6
Y	WO 93 09103 A (THE UPJOHN COMPANY) 13. Mai 1993 siehe Seite 8, Zeile 26 - Seite 9, Zeile 26; Ansprüche	1,5,6
	·	
	·	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichur 1940, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte phales Aktenzeichen
PCT/EP 98/04252

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		litglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
US 5254577	A	19-10-1993	US AU CA DK EP FI JP PT US	4948801 A 622465 B 3911589 A 1337526 A 374389 A 0352781 A 893618 A 2124877 A 91315 A 5130316 A 5043443 A	14-08-1990 09-04-1992 01-02-1990 07-11-1995 30-01-1990 31-01-1990 14-05-1990 08-02-1990 14-07-1992 27-08-1991	
EP 0425209	A	02-05-1991	AT CA DE DE DK ES HK JP JP US	122344 T 2028440 A,C 69019293 D 69019293 T 425209 T 2074544 T 99197 A 2601008 B 3218367 A 5182296 A 5332754 A	15-05-1995 27-04-1991 14-06-1995 07-09-1995 09-10-1995 16-09-1995 08-08-1997 16-04-1997 25-09-1991 26-01-1993 26-07-1994	
WO 9717346	Α	15-05-1997	FR EP	2741071 A 0859775 A	16-05-1997 26-08-1998	
EP 0694544	A	31-01-1996	DE CA JP US	4425609 A 2154024 A 8041057 A 5684023 A	25-01-1996 21-01-1996 13-02-1996 04-11-1997	
EP 0359418	А	21-03-1990	AT AU AU CA DE DK EP EP	112773 T 617871 B 4195789 A 1335103 A 68918792 D 45591 A 0434714 A 0609905 A	15-10-1994 05-12-1991 02-04-1990 04-04-1995 17-11-1994 13-03-1991 03-07-1991 10-08-1994	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int ionales Aktenzeichen
PCT/EP 98/04252

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		ed(er) der ntfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0359418 A		WO US US	4500665 T 9002744 A 5164510 A 5182403 A 5225565 A	06-02-1992 22-03-1990 17-11-1992 26-01-1993 06-07-1993
WO 9309103 A	13-05-1993	CA DE 6 DK EP GR JP US US US	146783 T 667198 B 2689892 A 2119556 A 9216251 D 9216251 T 610265 T 0610265 A 3022340 T 7500603 T 5565571 A 5801246 A 5654428 A 5756732 A	15-01-1997 14-03-1996 07-06-1993 13-05-1993 06-02-1997 15-05-1997 09-06-1997 17-08-1994 30-04-1997 19-01-1995 15-10-1996 01-09-1998 05-08-1997 26-05-1998